Труды Зоологического института РАН
Том 313, № 3, 2009, с. 283–296

УДК 577.216

МОБИЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВЕКТОРЫ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В СИСТЕМАХ ПАРАЗИТ–ХОЗЯИН

О.И. Подгорная и Н.К. Галактионов*

Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкой пр., 4, 194064, Санкт-Петербург, Россия: e-mail: nikolai.galaktionov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Горизонтальный перенос ДНК – один из путей достижения генетического разнообразия среди прокариотических организмов – для эукариот остается только гипотезой. В рамках этой гипотезы основными кандидатами на роль переносчиков служат транспозоны. Необходимым условием горизонтального переноса генов между эукариотами представляется их тесный физический контакт, что делает системы паразит-хозяин весьма перспективной моделью для тестирования возможных случаев горизонтальной передачи генетической информации. В настоящее время гипотеза о горизонтальном переносе между эукариотами базируется на сходстве последовательностей транспозонов, выявленных в геномах неродственных организмов, спорадическом распределении мобильных элементов и предположениях о путях их переноса. Однако в ORF всех высоко гомологичных последовательностей транспозонов обнаружены мутации, приводящие к инактивации элемента. Формальный процент сходства сравниваемых последовательностей также мало говорит о происхождении элемента, и, таким образом, нельзя достоверно утверждать, что данный транспозон, будучи активным, был перенесен в другой геном. Большинство транспозонов не активно, тем не менее известны и активные копии, которые выступают как мутаторы, необходимые для создания генетического разнообразия при экологическом стрессе. Однако, несмотря на отсутствие прямых доказательств горизонтального переноса, имеется ряд косвенных свидетельств, говорящих в пользу того, что такой обмен генетической информацией не раз происходил в ходе эволюции эукариот.

Ключевые слова: горизонтальный перенос, система паразит–хозяин, транспозоны, геном, эволюция

TRANSPOSABLE ELEMENTS AS A POTENTIAL VECTORS FOR HORIZONTAL GENE TRANSFER IN HOST–PARASITE SYSTEM

O.I. Podgornaya and N.K. Galaktionov*

Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Tikhoretsky Pr., 4, 194064, Saint Petersburg, Russia: e-mail: nikolai.galaktionov@gmail.com

ABSTRACT

Horizontal gene transfer is one of the principle ways that maintain the genetic diversity in prokaryotes. However the genetic transfer between eukaryotes is assumptive. In light of this hypothesis DNA transposable elements are the likely candidates for the eukaryotic horizontally transmitted genetic elements. The directed horizontal transfer

* Автор корреспондент / Corresponding author.

may only occur in the case of physical contact of organisms involved in this process. This sort of interaction takes place in host–parasite systems. Nowadays the hypothesis of horizontal gene transfer is based on the sequence similarity, sporadic distribution and conjectural ways of transposons transduction. However, all highly homologous elements found are inactive due to mutations within their ORFs. The percent of identity does not represent the origin of transposable element and therefore cannot testify to its transduction. Most of the transposable elements are inactive. Nevertheless the active copies may function as active mutators giving rise to genetic diversity under the ecological stress. In spite of the absence of direct proofs of horizontal gene transfer there are indirect data indicating that this process might occur many times in the course of eukaryotic evolution.

Key words: horizontal gene transfer, host–parasite system, transposons, genome, evolution

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении долгого времени вертикальный перенос генов считался единственным способом передачи генетической информации. Тем не менее открытие процесса трансдукции и плазмидного переноса генов (трансформации) у бактерий заставили признать существование горизонтального переноса, определив его как перенос фрагментов ДНК любой величины между филогенетически отдаленными организмами. У прокариот горизонтальный перенос считается одним из важнейших механизмов достижения генетической вариабельности (Gogarten et. al. 2002). Так, посредством трансформации передается устойчивость бактерий к антибиотикам, приводящая к появлению устойчивых штаммов и таким образом способствующая выживанию вида. Несмотря на большой объем данных о горизонтальном переносе между прокариотами, свидетельства о наличии такого процесса у эукариот единичны. Фактически единственным на сегодняшний день достоверным случаем горизонтального переноса с участием эукариот остается приобретение асцидиями способности синтезировать целлюлозу. Так, геном асцидии *Ciona intestinalis* несет ген *Ci-Ces*A, не имеющий гомологов среди эукариот и приобретенный, по всей видимости, от целлюлозо-разлагающих бактерий посредством горизонтального переноса. При всей очевидности такого переноса его механизмы остаются неизвестными (Nakashima et al. 2004). Имеются также свидетельства о переносе фрагментов ДНК прокариотных ядерных паразитов в геном инфузорий, о механизмах которого также известно мало (Feschotte and Pritham 2007). Описанные выше случаи рассматривают лишь горизонтальный перенос ДНК между про- и эукариотами; перенос же генов между эукариотами, за исключением переноса фрагментов ДНК вирусными носителями (Andrake and Skalka 1996), о котором в настоящем обзоре речь не пойдет, остается лишь гипотезой. В рамках гипотезы прямого, не вирусного, горизонтального переноса между эукариотами основными кандидатами на роль переносчиков служат транспозоны. Их способность перемещаться в геноме, породившая гипотезу о «паразитической» или «эгоистической» ДНК (Doolitle and Sapiensa 1980), послужила основанием для предположения об их возможном межгеномном перемещении и, таким образом, участии в горизонтальном переносе. Зафиксированные на сегодняшний день случаи горизонтального переноса между про- и эукариотами говорят о том, что особи, между которыми происходит горизонтальный перенос, должны находиться в тесном контакте друг с другом. Подобную же ситуацию предполагается увидеть, проверяя гипотезу о горизонтальном переносе генов между эукариотами. Исходя из этого, наиболее перспективной выглядит система паразит–хозяин, в рамках которой как раз имеет место тесный контакт между филогенетически удаленными организмами. Анализу гипотезы о горизонтальном переносе, опосредованном ДНК-транспозонами, в системе паразит–хозяин и посвящен настоящий обзор.

МОБИЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ГЕНОМА

Транспозоны в геноме и их структура

В геномах позвоночных насчитывают около 30000 генов, предсказанных как ORF (Open Reading Frame – открытая рамка считывания), т.е. последовательность нуклеотидов в составе ДНК, потенциально способная кодировать белок.

На долю всех генов, включая интроны и регуляторные последовательности, приходится около 5% генома. Подавляющая же часть генома представлена повторяющимися последовательностями (Manuelidis 1990; Lander et al. 2001), которые разделяют на диспергированные и тандемные. Основную часть диспергированных повторов составляют мобильные элементы генома – транспозоны и ретротранспозоны (Capy et al. 1998; Lander et al. 2001). По своей структуре ретротранспозоны сходны с провирусами ретровирусов (Рис. 1a). И ретротранспозоны, и ретровирусы состоят из кодирующей части, имеющей в разных случаях от одной до трех (иногда более) ORF, соответствующих белкам gag, pol и env. Последовательности ретротранспозонов фланкированы по концам длинными, до нескольких сотен нуклеотидов, концевыми повторами – LTR (Long Terminal Repeats – длинные концевые повторы), необходимыми для перемещения элемента в геноме. Эти повторы обычно не содержат длинных ORF, но обладают промотором и различными регуляторными последовательностями, которые влияют на уровень транскрипции. Ретропозоны или LINE-элементы (Long Interspersed Nuclear Elements) не имеют концевых повторов (Рис. 1b). Внутренние районы обычно кодируют два белка, один из которых является обратной транскриптазой. Функция второго белка неясна: предположительно, он ускоряет ассоциацию РНК интермедиата транспозиции и ДНК-мишени интеграции (Dawson et al. 1997). И ретротранспозоны, и ретропозоны перемещаются в геноме с помощью механизма обратной транскрипции посредством РНК-интермедиата, по принципу «копировать–вставить». Транспозоны же перемещаются в геноме с помощью механизма «вырезания–встраивания». Автономные транспозоны (Рис. 1c) характеризуются наличием фланкирующих элемент коротких инвертированных повторов – ITR (Inverted Terminal Repeats) и присутствием одной открытой рамки считывания, кодирующей транспозазу, – фермент, осуществляющий их перемещение. Неавтономные транспозоны, напротив, не кодируют собственного каталитического фермента. Несмотря на то, что большинство самых распространенных классов транспозонов автономно, подавляющее количество их копий инактивировано под действием мутационного процесса.

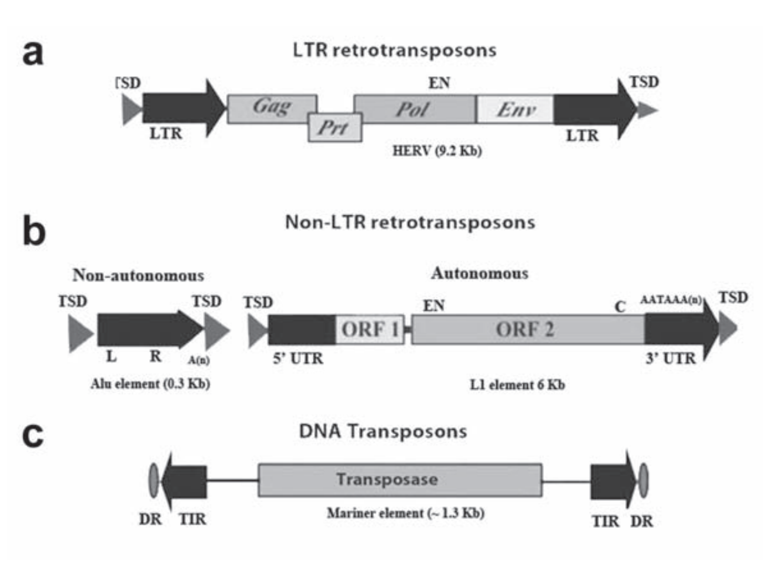


Рис. 1. Структура мобильных элементов (по: Lander et. al. 2001, с изменениями). TIR – инвертированные концевые повторы; DR – прямые повторы; TSD – удвоенный сайт узнавания; LTR – длинный концевой повтор; *Gag, part, pol, env* – кодируемые элементом белки, необходимые для транспозиции; UTR – не транслируемые последовательности; ORF – открытая рамка считывания; HERV – эндогенный ретровирус человека; DBD – ДНК связывающий домен.

Fig. 1. Transposable elements structure (modified from Lander et. al. 2001). TIR – terminal inverted repeats; DR – directed repeats; TSD – target site duplication; LTR – long terminal repeat; *Gag, part, pol, env* – encoding proteins required for transposition; UTR – untranslated regions; ORF – open reading frame; HERV – human endogenous retrovirus; DBD – DNA binding domain.

До половины эухроматической части прочитанных (секвенированных) на сегодняшний день геномов состоит из автономных и неавтономных повторов ретропозонового типа. Количество ДНК-транспозонов не так велико и составляет от 3% до 5% (Табл. 1), но именно с ними связывают потенциальные события горизонтального переноса (Haig 2004).

ДНК-транспозоны выявлены в геномах практически всех про- и эукариот. Известны организмы, геномы которых не несут ретротранспозонов, но содержат ДНК-транспозоны (Табл. 2), при этом многие транспозоны кодируют все необходимое для собственного перемещения. Исследования транспозонов эукариот выявили спорадичность их распределения среди таксонов эукариот, причем у

Таблица 1. Основные типы последовательностей генома.

Table 1. Genomic sequences diversity.

Последовательности генома (Genome sequences)			
Тип последовательности (Sequence type)	Класс последовательности (Sequence class)		% от генома (% of the genome)
Гены (Genes)	Гены + интроны и регуляторные последовательности (Genes + introns & regulatory sequences)		±5%
Повторы (Repeats)	Тандемные (Tandem)	Сателлитная ДНК (Satellite DNA)	~30%
		Теломеры (Telomeres)	
	Диспергированные (Dispersed)	ДНК-транспозоны (DNA transposons)	~3% – 5%.
		Ретротранспозоны (Retrotransposons)	~40%

Таблица 2. Относительные количества ретротранспозонов и ДНК-транспозонов в геномах различных эукариот. Данные получены по запросу из базы данных ресурса «Repeatmasker» предоставляемом UCSC Genome Browser (http://genome.ucsc.edu).

Table 2. The relative amount of retrotransposons and DNA transposons in diverse eukaryotic genomes. The data were compiled from the Repeatmasker output tables available at the UCSC Genome Browser (http://genome.ucsc.edu).

Тип (Phylum)	Вид (Species)	% ДНК-транспозонов (% of DNA transposons)	% Ретротранспозонов (% of retrotransposons)
Ascomycota	*Saccharomyces cerevisiae*	0	100
	Schizosaccharomyces pombe	0	100
Magnoliophyta	*Oryza sativa*	84	16
Excavata	*Trichomonas vaginalis*	99	1
Amoebozoa	*Entamoeba histolytica*	2	98
	E. invadens	96	4
Arthropoda	*Drosophila melanogaster*	22	78
	Anopheles gambiae	38	62
	Aedes aegypti	70	30
Nematoda	*Caenorhabditis elegans*	83	17
Chordata	*Mus musculus*	6	94
	Homo sapiens	10	90

близких видов могут доминировать разные типы транспозонов (Kapitonov and Jurka 2008). Такое распределение не вписывается в имеющиеся на сегодняшний день представления о межвидовой генетической вариабельности, заставляя предположить наличие горизонтального переноса.

ТРАНСПОЗОН *MARINER* В СИСТЕМЕ ПАРАЗИТ–ХОЗЯИН

Обоснование гипотезы горизонтального переноса

В настоящее время единственным путем для обоснования гипотезы о горизонтальном переносе ДНК между двумя филогенетически удаленными видами эукариот остается определение степени гомологии исследуемых первичных последовательностей в сравнении с каким-либо геном «домашнего хозяйства», выделенным в геномах изучаемых организмов. Проведение такого сравнения обуславливается тем, что будучи необходимыми для поддержания жизнедеятельности клетки кодирующие участки генов «домашнего хозяйства» консервативны; для их интронов же как для некодирующих последовательностей характерна высокая скорость накопления мутаций. Это обстоятельство дает возможность определить удельную скорость накопления мутаций в изучаемых геномах. Если степень гомологии исследуемых последовательностей явно превышает таковую маркерных генов «домашнего хозяйства», то делается вывод о том, что эта последовательность могла быть перенесена горизонтально. Так, если в геномах двух неродственных организмов обнаруживают транспозон, первичная последовательность которого при сравнении показывает степень гомологии более 90% и превышает степень гомологии реперного гена, то заключают, что геном одного из организмов приобрел исследуемый транспозон *de novo*. Подобным образом описан ряд высокогомологичных последовательностей из геномов различных эукариот. Одной из наиболее изучаемых последовательностей такого рода стал ДНК-транспозон *mariner*. Его широкое распространение и дискретное распределение в геномах эукариот, а также обнаружение высокогомологичных последовательностей *mariner* в геномах неродственных организмов послужило основанием для высказывания предположений о его горизонтальном переносе.

Элементы *mariner* в геномах различных видов животных и примеры предполагаемого горизонтального переноса

Транспозоны *mariner* составляют часть крупного суперсемейства мобильных элементов, включающего транспозоны семейства *Tc1*, представители которого обнаруживаются в геномах многих эукариот, а также бактериальные транспозоны семейства IS (Insertion Sequence – вставные последовательности, которые представляют собой мобильные элементы ДНК прокариот) (Capy et al. 1996). Структура *mariner* типична для ДНК-транспозонов (см. Рис. 1с, Табл. 3). Его длина составляет 1.2–5.0 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов), а структура типична для ДНК-транспозонов (Maruyama and Hartl, 1991).

Впервые выявленный в геноме дрозофилы транспозон *mariner* был в дальнейшем найден у насекомых, клещей (Robertson and Mac Leod 1993), нематод (Sedensky et al. 1993), плоских червей (Garcia-Fernandez et al. 1993), земноводных и приматов (Robertson 1997; Robertson and Zumpano 1997). У разных организмов транспозоны семейства *mariner* могут различаться по ряду параметров, таких как общая протяженность элемента, длина концевых повторов, процент GC оснований.

В результате анализа элементов *mariner* из геномов животных, относящихся к различным таксономическим группам, была установлена важная особенность этих транспозонов: в одном геноме могут находиться негомологичные последовательности элемента *mariner*, относящиеся к различным подсемействам (Robertson and Martos 1997; Robertson and Zumpano 1997). При этом распределение разных подсемейств *mariner* в животном царстве носит случайный характер и не связано с систематической принадлежностью того или иного животного.

Идея о горизонтальном переносе элементов MLE (Mariner Like Elements – *mariner* подобные элементы) была впервые высказана после обнаружения необычно высокой гомологии (97%) элементов *mariner* из геномов *Zaprionus* и *Drosophila* (Maruyama and Hartl 1991; Lawrence and Hartl 1992). Вслед за этим появилась серия работ, описывающих случаи вероятного горизонтального переноса элементов *mariner* (Robertson, 1993; Robertson and MacLeod 1993). О горизонтальном

Таблица 3. Классификация и характеристика ДНК-транспозонов эукариот (модифицировано из Feschotte and Pritham 2007).
Table 3. Classification and characteristics of eukaryotic DNA transposons (modified from Feschotte and Pritham 2007).

Суперсемейство (Super family)	Родственные IS (Related IS)	Длина (т.п.н.) (Length (kb))	TIRы (п.н.)/ TIRs (bp)	Концевая последовательность (5'–3') (Terminal motif (5'–3'))	Транспозаза (а.к.) (TPase (aa))	Дополнительные белки (Additional proteins)
Tc1/mariner	IS630	1.2–5.0	17–1100	Вариабельна (Variable)	300–550	
hAT	н.о. (nd)	2.5–5	10–25	YARNG	600–850	
P element	н.о. (nd)	3–11	13–150	CANRG	800–900	
MuDR/Foldback	IS256	1.3–7.4	0-sev. Kb	Вариабельна (Variable)	450–850	
CACTA	н.о. (nd)	4.5–15	10–54	CMCWR	500–1,200	TNPA ДНК – связывающий белок (TNPA DNA binding protein)
PiggyBac	IS1380	2.3–6.3	12–19	CCYT	550–700	
PIF/Harbinger	IS5	2.3–5.5	15–270	GC-rich (GC-богатые)	350–550	PIF2p (Myb/ SANT domain)
Merlin	IS1016	1.4–3.5	21–462	GGNRM	270–330	
Transib	н.о. (nd)	3–4	9–60	CACWATG	650–700	
Banshee	IS481	3.5	41–950	TGT	300–400	
Helitron	IS91	5.5–17	none	5'-TC...CTAR-3'	1.400–3000	RPA (у растений) (RPA (in Plants))
Maverick	нет (none)	15–25	150–700	Простой повтор (Simple repeat)	350–450	4–10 ДНК вирус – подобного белка (4–10 DNA virus-like Proteins)

Примечания: IS – вставленные последовательности (ДНК-транспозоны бактерий); TIRы – концевые инвертированные повторы; TNPA – фактор некроза опухоли альфа; PIF 2p – per os инфицирующий фактор 2p; RPA – белок репликации A; т.п.н. – 1000 пар нуклеотидов; п.н. – пара нуклеотидов; а.к. – аминокислота; н.о. – не определены.

Notes: IS – inserted sequences (bacterial DNA transposons); TIRs – terminal repeats; TPase – transposase; TNPA – tumor necrosis factor alpha; PIF 2p – per os infectivity factor 2p; RPA – replication protein A; kb – kilo base pairs; bp – base pare; aa – aminoacid; nd – not determined.

переносе транспозонов семейства *mariner* говорит его широкое распространение у эукариот и дискретное распределение (Maruyama, Hartl 1991; Robertson, 1993; Robertson, MacLeod, 1993). Присутствие же в одном геноме разных подсемейств *mariner* и высокая степень гомологии ряда MLE, идентифицированных в геномах филогенетически отдаленных друг от друга организмов, а также случайное выпадение элементов *mariner* у отдельных видов животных служат обоснованием предположения о горизонтальном переносе. В настоящее время, несмотря на признанность

гипотезы горизонтального переноса элементов *mariner* (Hartl et al. 1997), механизмы этого процесса остаются неизвестными.

Сложность доказательства гипотезы о горизонтальном переносе элементов *mariner* могут проиллюстрировать результаты исследования геномов плоских червей. Геном турбеллярий *Bdelloura candida* (Tricladida, Maricola), паразитирующего на покровах морских ракообразных, показал наличие элементов *mariner*, имеющих низкую степень гомологии (25–27%) с представителями известных подсемейств *mariner* и, таким образом, представляющих новое подсемейство этих элементов. В геноме же турбеллярий *Stylochus zebra* (Polycladida, Stylochidae), выявлены четыре последовательности *mariner*. Один клон (Stylochus. zebra.4) принадлежит к подсемейству *cecropia* семейства транспозонов *mariner*, другой (Stylochus. zebra.2) не кластеризовался ни с одним известным подсемейством *mariner*, в том числе и с транспозонами из генома *B. candida*. Два же последних клона (Stylochus.zebra.5 и 6) принадлежат к подсемейству *lineate*. Исследование генома пресноводной турбеллярии *Dugesia tigrina* (Tricladida, Dugesiidae) показало более широкое представительство подсемейств элементов *mariner*. Гаплоидный геном *Dugesia tigrina* содержит около 8000 копий элементов *mariner*, принадлежащих к пяти подклассам. Анализ последовательностей этих транспозонов показал, что некоторые из копий *mariner* несут немутированную ORF и могут быть потенциально активными. В то же время в геноме *Dugesia mediterranea* элементы *mariner* выявлены не были. Мозаичность заселения элементами *mariner* геномов различных представителей турбеллярий заставляет предположить либо горизонтальный перенос *mariner* в геном *D. tigrina*, либо исключение этих элементов из генома *D. mediteranea*. Первая гипотеза предполагает существование горизонтального переноса *mariner*. Согласно второй появление предковой формы *mariner* произошло у общего предка плоских червей. В этом случае наличие *mariner* в геномах *D. tigrina* и *S. zebra* и отсутствие в геноме *D. mediteranea* можно объяснить исключением этих элементов из генома *D. mediteranea* (Garcia-Ferndndez et.al. 1993). При этом возникает вопрос том, как геном *D. tigrina* приобрел столь большое разнообразие последовательностей *mariner*?

Система паразит–хозяин, как модель изучения горизонтального переноса

Мозаичность заселения геномов элементами *mariner* и высокая степень гомологии их последовательностей в геномах филогенетически удаленных организмов, предполагающая горизонтальный перенос, ставит вопрос о том, как ДНК-транспозон из одного генома мог попасть в другой. При этом векторный (вирусный) перенос, по всей видимости, исключается в связи с крупным размером (> 1 т.п.н.) переносимой молекулы. Таким образом, должна происходить прямая трансмиссия целой последовательности транспозона, которая может иметь успех лишь в случае взаимодействия организмов донора и реципиента. Моделью, которая удовлетворяет этим критериям, представляется система паразит–хозяин. Такие примеры имеются в литературе, например, паразито-хозяинная система, состоящая из наездника *Ascogaster reticulatus* (Hymenoptera, Braconidae) и личинки мотылька *Adoxophyes honma* (Lepidoptera, Tortricidae), в которого паразитоид откладывает яйца. В этой системе показана крайне высокая (98%) гомология нуклеотидных последовательностей *mariner*, выделенных из геномов паразитоида и хозяина (Yoshiyama et al. 2001).

Результаты собственного исследования генома трематоды *Himasthla elogata* (Echinostomatidae) дали основание сделать вывод о наличии в нем транспозона *mariner*. Изучение выявленной последовательности, названной *HemarI*, позволило определить, что копии *Hemar*I распределены в геноме *H. elogata* дисперсно, занимают 0.01% генома и относятся к подсемейству *capitata* семейства транспозонов *mariner* (Galaktionov et al. 2009). Определено, что *Hemar1* высоко гомологичен элементу *mariner* пресноводной турбеллярии *Dugesia tigrina* (Tricladida) как по нуклеотидной (88%), так и по аминокислотной (82%) последовательностям. Несмотря на то, что оба эти организма относятся к типу Plathelminthes, они принадлежат к разным филогенетическим стволам: Neodermata (*H. elongata*) и Seriata (*D. tigrina*). Столь высокая гомология первичной последовательности может быть объяснена либо радиацией транспозонов *mariner* от общего для *D. tigrina* и *H. elongata* предка, либо наличием горизонтального переноса.

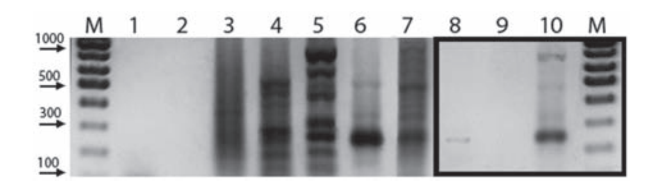


Рис. 2. Электрофорез в агарозном геле после ПЦР с праймерами Mar124F и Mar276R, амплифицирующими продукт 300 н.п., соответствующий консервативной последовательности транспозазы *mariner* (по Galaktionov et. al. 2009).
(1) – отрицательный контроль; (2) *Rattus norvegicus*; (3) *Homo sapiens*; (4) *Himasthla elongata*; (5) *Renicola roscovita*; (6) *Mytilus edulis*; (7) *Larus argentatus*. В рамке: (8) *Littorina littorea*; (9) *L. saxatilis*; (10) *L. obtusata*. Цифрами указаны приблизительные размеры разделенных фрагментов в п.н.

Fig. 2. Agarose electrophoresis of a Mar124F and Mar276R 300 bp PCR products corresponding conserved region of mariner transposase (по Galaktionov et. al. 2009).
(1) – minus control; (2) *Rattus norvegicus*; (3) *Homo sapiens*; (4) *Himasthla elongata*; (5) *Renicola roscovita*; (6) *Mytilus edulis*; (7) *Larus argentatus*. Framed: (8) *Littorina littorea*; (9) *L. saxatilis*; (10) *L. obtusata*. Numbers indicate an approximate molecule weight of fragments in bp.

Отмеченная выше спорадичность распределения транспозона *mariner* среди разных таксонов эукариот также может быть следствием горизонтального переноса. Изучение геномов окончательного (*Larus argentatus*) и промежуточных (*Mytilus edulis*, *Littorina littorea*, *L. obtusata*, *L. saxatilis*) хозяев *H. elogata* позволило установить, что *M. edulis*, *L. argentatus*, *L. littorea* и *L. obtusata* содержат последовательности *mariner*, в то время как геном *L. saxatilis* таковых не несет (Рис. 2).

Исследования мобильных элементов в геномах насекомых позволили выявить транспозон *mariner* из генома муравья *Crematogaster cerasi* (Insecta: Neoptera), гомологичный *mariner* из генома *D. tigrina* (Garcia-Ferndndez et al. 1995; Robertson 1997) на 92%. В этом случае кажется логичным предположить горизонтальный перенос *mariner* из генома *C. cerasi* в геном *D. tigrina*. Таким образом, становится возможным объяснить не только высокий процент сходства исследуемых последовательностей, но и отличное от остальных турбеллярий представительство мобильных элементов ДНК *mariner*, которое демонстрирует *D. tigrina*.

Очевидно, что все вышеприведенные свидетельства горизонтального переноса – косвенные, и ни доказать, ни опровергнуть предположение о том, что транспозон *mariner* мог горизонтально перенестись в рассмотренных системах, на сегодняшний день невозможно. Тем не менее некоторые ответы на вопрос о том, возможен ли горизонтальный перенос, может дать определение функций транспозонов, основанное на генно-инженерных экспериментах *in vitro*.

ФУНКЦИИ ТРАНСПОЗОНОВ В ГЕНОМЕ

Векторы на основе транспозонов

Гипотеза о горизонтальном переносе мобильных элементов также ставит вопрос о функциональной активности транспозонов: ведь транспозон, утративший свою транспозиционную активность, не может ни «вырезаться», ни успешно транспонироваться и «вставиться» в матричную ДНК. Как уже отмечалось ранее, подавляющее большинство мобильных элементов (как транспозонов, так ретротранспозонов) в геноме интактны из-за наличия у них нуклеотидных замен, приводящих к потере функции. Внесение же замен положительного знака, восстанавливающих ORF, способно восстановить утраченную способность транспозона к перемещению. Так, *in vitro* реактивированный транспозон семейства *TcI/mariner* из генома *Drosophila mauritiana* эффективно и стабильно, без потерь при пролиферации, трансформирует культуру клеток крысы (Harris et al. 2002). Реактивированный *TcI* транспозон из геномов рыб стал эффективным вектором культур клеток человека (Ivics et al. 1997). Этот вектор получил название «Спящая Красавица» – *Sleeping Beauty* (SB). Вектор, основанный на реактивированном транспозоне семейства *Tc1/mariner* из генома лягушки, эффективен для *in vitro* переноса генов в межвидовой системе, включающей клеточную культуру рыб, амфибий и млекопитающих, и обещает стать новым инструментом клеточной инженерии (Miskey et al. 2005). Уже доказано, что SB вектор может стабильно встраивать гены, при этом встроенные гены наследуются через гаметы. Так получены трансгенные мыши, несущие ген GFP (Green Fluorescent Protein – зеленый флуоресцентный белок), впервые выделенный из медузы *Aequorea victoria* (Keng et al. 2005).

Внесение мутаций в копию транспозона и запрет на дальнейшую транспозицию является частью механизма контроля копийности, позволяющего геному избежать бесконтрольной

мультипликации мобильных элементов, сохраняя тем самым свою стабильность (Lerat et al. 2000). Однако, учитывая, что накопление мутаций стохастично, вероятно и появление мутаций положительного знака, приводящих к реактивации транспозона. Способность же ДНК-транспозонов не только встраиваться в «чужой» геном, но и сохраняться в нем в процессе пролиферации, передаваясь дочерним особям при размножении, служит важным, но косвенным доказательством того, что активная копия транспозона может быть горизонтально перенесена и сохранена затем в геноме в чреде поколений. Динамический же характер генома предполагает существование в системе обратных связей, т.е. инактивации и реактивации. Таким образом, формальный процент сходства последовательностей транспозонов мало говорит об их происхождении, поскольку учитывает лишь настоящее состояние элемента, который мог сильно видоизмениться с течением времени. Так, исследуя высоко гомологичные последовательности, трудно судить, были ли они способны к перемещению в момент предполагаемого переноса или нет, что в свою очередь делает невозможным однозначный ответ на вопрос о горизонтальном переносе изучаемой последовательности.

Активность ДНК-транспозонов и их функции в геноме

Благодаря своей структуре транспозоны выступают как регуляторы генной экспрессии, представляя собой «подвижные мишени» интерферирующих РНК, коротких (20–50 п.н.) двунитевых РНК, подавляющих экспрессию гена-мишени, либо модулирующих его транскрипцию. Повторенность транспозонов в геноме обеспечивает множество мест посадки интерферирующих РНК в разных локусах, что приводит к модуляции экспрессии кодирующих последовательностей (Abrusan and Krambeck 2006).

Вырезание и встраивание транспозонов также оказывает серьезное воздействие на геном, приводя к модификации экспрессии генов и геномным перестройкам. Само вырезание транспозона зачастую несовершенно и оставляет за собой «след» – часть последовательности транспозона, влияющей на фланкирующие районы матричной ДНК. При этом уровень мутаций, индуцируемых таким образом транспозонами, может до тысячи раз превышает уровень спонтанных мутаций, характерных для вида (Koga et.al. 2006).

Транспозоны активно участвуют в разделении генома на хромосомные домены с определенными эпигенетическими метками (различными эпигенетическими модификациями ДНК) и транскрипционной активностью. Эпигенетические метки наследуемы и обычно стабильны, но именно они могут подвергаться динамическим изменениям в ответ на изменения среды и генетический стресс, такой как межвидовая гибридизация или полиплоидизация. В свою очередь, это может способствовать перемещению и амплификации транспозонов, приводя к структурным и эпигенетическим перестройкам генома, обеспечивая материал для образования новых хромосомных доменов и новых регуляторных цепей в процессе естественной селекции (Feschotte and Pritham 2007).

В геноме можно проследить следы перемещения транспозонов. Кажется, что не только транспозаза ДНК-транспозонов, но и их «следы» становятся полезны для генома. Согласно гипотезе Лерата с соавторами (Lerat et al. 2000), способность транспозазы распознавать и воздействовать (act in trans) на множество последовательностей в разных участках генома стала основной причиной, позволившей транспозонам сохраниться в геноме эукариот. Действительно, используя транспозазу конкретного ДНК-транспозона как собственный фермент, у генома появляется возможность избирательно задействовать часть уже готовой сети сайтов связывания в геноме – «следов» транспозонов. Таким образом возникли гены, в состав которых входят транспозазные домены мобильных элементов (Табл. 4). Так, ген *SETMAR,* участвующий в каскаде репарации двойных разрывов ДНК, произошел от транспозазы *mariner* (Liu et al. 2007). Ярким примером доместификации транспозонов служит V(D)J рекомбинация, в процессе которой образуется почти бесконечное разнообразие антител, рассматриваемая как решающий момент в эволюции адаптивной иммунной системы челюстных позвоночных. При этом домен Rag1 высоко гомологичен транспозазе семейства ДНК-транспозонов *transib*, который идентифицирован в геномах беспозвоночных, но не был найден у позвоночных (Cooper and Alder 2006).

Таким образом, транспозоны выступают как активные мутаторы, необходимые для создания генетического разнообразия; при этом горизон-

Таблица 4. Мобильные элементы и произошедшие от них гены (модифицировано из Feschotte and Pritham 2007).
Table 4. Transposable elements and their gene derivates (modified from Feschotte and Pritham 2007).

Родственные транспозоны (Related TE)	Название гена (Gene name)	Функция гена (Gene function)	Вид/ распростра-нение (Species/ Distribution)	Домены, произошедшие от транспозазы (Domains derived from Tpase)
Tc1/mariner/pogo	CENP-B	Связывает центромерный хроматин, связывает CENP-B бокс в районе альфа сателлита (Centromeric chromatin assembly, binds CENP-B box in alphoid satellite)	Млекопитающие (Mammals)	DBD (CENPB) + core
	SETMAR	Специфично связывает ДНК, мети-лирует гистоны H3 в позиции K 36 (Binds DNA specifically, methylates histone H3 at K36)	Человекообразные обезьяны (Anthropoid primates)	DBD (HTH) + core
hAT	Daysleeper	Необходим для развития растений, специфично связывается выше гена Ku70, возможно, является транскрипционным фактором (Essential for plant development, binds to motif upstream of Ku70 repair gene, likely transcription factor)	*Arabidopsis thaliana*	DBD (BED) + core + hATC
hAT\Charlie1	Buster1 (ZBED5)	Репрессор транскрипции, модулирующий интерферон – опосредованный апоптоз, объединяется с участком белка eIF4G2 (Translational repressor modulating interferon- induced apoptosis, fused with part of eIF4G2 protein)	Млекопитающие (Mammals)	DBD (BED) + core + hATC
Transib	RAG1	Взаимодействует с RAG2, катализируя V(D)J рекомбинацию в T и B- лимфоцитах (Interacts with RAG2 to catalyze V(D)J recombination in immune B and T cells)	*Homo sapiens*/ челюстные позвоноч-ные (Homo sapiens/ jawed vertebrates)	DBD? + core
P element	CDC-14B	Ингибитор перехода G1/S фаз клеточного цикла, необходимый элемент, стабилизирующий геном (Cell cycle G1/S inhibitor, required for genome stability)	*Caenorhabditis elegans*	DBD (THAPx2)

тальный перенос того или иного транспозона может серьезно воздействовать на геном донора, приводя к модуляции экспрессии генов и появлению новых сайтов узнавания интерферирующих РНК.

Связь с половым размножением

Существует мнение, что количество и разнообразие ДНК-транспозонов и ретротранспозонов может кореллировать с типом размножения. Основанием для этого вывода служат исследования коловраток подкласса Bdelloidea, демонстрирующих высокое разнообразие ДНК-транспозонов при полном отсутствии ретропозонов. Bdelloidea размножаются партеногенетически, причем мейоз у них может полностью отсутствовать, о чем свидетельствуют и данные молекулярно-генетического анализа (Hickey 1982). Исчерпывающий анализ основных типов ДНК-транспозонов, ретропозонов и ретротранспозонов у представителей 24 типов животных показал повсеместное распространение ретропозонов в животном царстве за исключением бесполо размножающихся коловраток. Это позволило предположить, что ретропозоны суть ядерные паразиты, которые передаются половым путем. У Bdelloidea же они не поддерживались после приобретения этими коловратками бесполого размножения (Arkhipova and Meselson 2000).

ДНК-транспозоны в эволюции

В настоящее время различают 10 семейств ДНК-транспозонов, перемещающихся при помощи механизма «вырезать–вставить», при этом 6 семейств произошли от IS транспозонов прокариот (Табл. 3, Рис. 3). Основным критерием классификации стало сходство последовательностей гена транспозазы. Обычно транспозазы одного семейства сравнивают по последовательности каталитического участка транспозазы. Такой анализ позволяет выявить степень дивергенции последовательностей мобильных элементов. Построение же филогенетического древа, основанного на выровненных последовательностях, дает возможность определить кластеризацию тех или иных последовательностей, на основе которой, в свою очередь, определяют среднюю, или консенсусную, последовательность транспозонов. Отмечено, что последовательности транспозонов, принадлежащие одному семейству, могут сильно различаться. Так, семейство Tc1/*marine*r подразделяют на монофилетические группы, заметно разошедшиеся в ходе эволюции.

Для того чтобы оценить возможность для ДНК-транспозонов действовать как векторы при горизонтальном переносе в природе, рассмотрим их количество и состав у разных организмов на ветвях филогенетического древа (см. Рис. 3). Безотносительно к их общему числу количество ретропозонов и ДНК-транспозонов в геномах сильно варьирует. При этом набор ДНК-транспозонов в геномах млекопитающих сильно обеднен по сравнению с геномами других позвоночных. Максимальное же разнообразие мобильных элементов ДНК демонстрируют беспозвоночные, что свидетельствует о том, что значительная часть транспозонов не поддерживалась и не появилась вновь (Holligan et al. 2006). Создается впечатление, что внутригеномное распространение и эволюция последовательностей транспозонов запрещены, и они лишь передаются в чреде поколений. Однако изучение одного из самых маленьких геномов млекопитающих – генома летучей мыши *Myotis lucifugus* (Vespertilionidae) – позволило выявить уникальные последовательности ДНК-транспозонов (Buckler et al. 2006) и заставило пересмотреть представления о линейной редукции числа транспозонов в ходе эволюции. Оказалось, что геном *M. lucifugus* изобилует транспозоном *Helitron*, который не был идентифицирован ни в одном из 22 изученных геномов плацентарных, включая 2 генома других видов летучих мышей. В отличие от других геномов млекопитающих, геном *M. lucifugus* позволяет проследить несколько волн амплификации ДНК-транспозонов. Этот процесс продолжается и сейчас, о чем свидетельствует то, что представители семейств транспозонов *hAT* и *piggyBac* активны в природной популяции *M. lucifugus* (Pritham and Feschotte 2006).

Очевидно, что даже у близких видов возможны существенные отличия в распространении транспозонов. Например, вариации количества транспозонов обнаружены в геномах двух видов рода *Entamoeb*a (Amoebozoa). При небольшом размере геномов изученных видов относительное количество транспозонов и ретропозонов в нем необыкновенно велико (см. Табл. 2.) и, несмотря на то, что геномы близки по размеру, их количество и разнообразие ретропозонов и ДНК-транспозонов

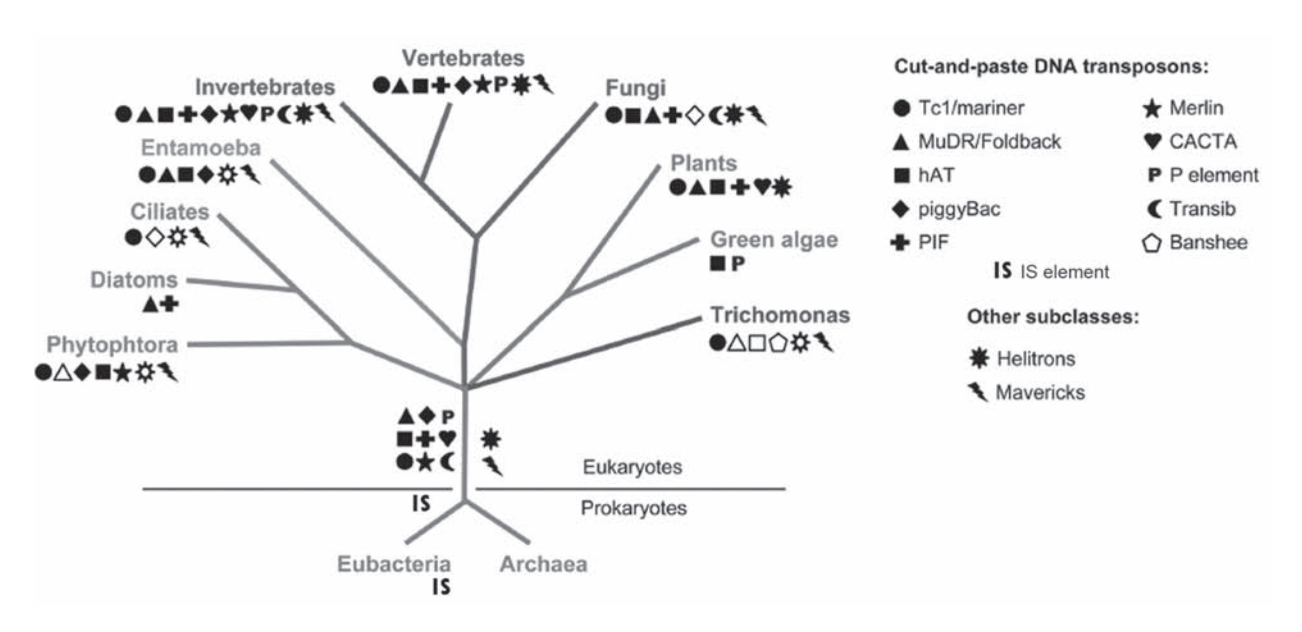


Рис. 3. Филогенетическое распределение ДНК-транспозонов (по: Pritham and Feschotte 2006, с изменениями).

Fig. 3. Distribution of the major groups of DNA transposons across the eukaryotic tree of life (modified from Pritham and Feschotte 2006).

у этих видов различно (Feschotte and Pritham 2007).

Приведенные данные не могут служить прямым подтверждением горизонтального переноса транспозонов. Тем не менее встает вопрос о механизме, обеспечивающем спонтанные скачки разнообразия транспозонов у отдельных видов животных. Возникновение же нового семейства транспозонов *Helitron* (Feschotte and Wessler 2001) и общее разнообразие активных мобильных элементов генома обособленной ветви млекопитающих (рукокрылых) говорит о том, что транспозоны не только поддерживаются в геноме, но и эволюционируют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день основанием для выдвижения гипотезы о горизонтальном переносе служит обнаружение высокой степени гомологии первичных последовательностей в геномах некоторых филогенетически удаленных видов эукариот. Это нельзя расценивать как прямое доказательство передачи генетического материала от одного вида к другому, однако факт наличия большого числа высоко гомологичных последовательностей в геномах филогенетически удаленных организмов трудно объяснить только их давней дивергенцией от общего предка. Если признать, что горизонтальный перенос у эукариот возможен, то система паразит–хозяин кажется наиболее перспективной для его обнаружения. Тесный физический контакт паразита и хозяина предоставляет возможность для постоянно происходящего обмена ДНК. К сожалению, в состав большинства изученных к настоящему времени систем паразит–хозяин, в которых у обоих сочленов обнаружены высоко гомологичные последовательности, входили только представители одного класса – насекомых. Поэтому наблюдаемый феномен можно объяснить как с позиций горизонтального переноса, так и связать его с общностью предковой формы, от которой унаследована анализируемая последовательность. Поиск сходных последовательностей в геномах паразитов и хозяев, не связанных относительно близким родством, может дать ценную информацию для тестирования гипотезы горизонтального переноса.

Нельзя не отметить, что все случаи предполагаемого горизонтального переноса между эукариотами основаны на гомологии последовательностей транспозонов. Именно ДНК-транспозоны представляются наиболее вероятными кандидатами на роль горизонтально переносимых элементов,

что связано с их внутригеномными функциями. Перемещаясь внутри генома мобильные элементы способны встраиваться в матричную ДНК в новом сайте узнавания, сохраняясь там без потерь при пролиферации. Это говорит о том, что они потенциально могут встроиться и в геном другого организма. Важно отметить и то, что транспозоны выполняют важные функции в геноме. Они участвуют в матричных процессах, выступая регуляторами экспрессии генов, и становятся, таким образом, одним из факторов, приводящих к геномным перестройкам. Появление нового транспозона позволит геному реципиента приобрести новую функцию, что может сыграть существенную роль для организма, особенно в условиях экологического стресса. Простота же организации мобильных элементов ДНК уменьшает вероятность воздействия на них негативных внешних факторов, повышая вероятность пропадания в клетки реципиента. Говоря о геномных функциях мобильных элементов, нельзя не отметить и то, что большинство транспозонов инактивированы и не перемещаются в геноме, создавая тем самым основу для постоянно функционирующих генных сетей, и не могут быть участниками горизонтального переноса. Понимание же того, был ли мобильный элемент активным во время событий вероятного горизонтального переноса, могло бы пролить свет на вопрос об участии транспозонов в процессе межгеномной передачи информации у эукариот.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 08-04-01385-а.

ЛИТЕРАТУРА

Abrusan G. and Krambeck H. J. 2006. Competition may determine the diversity of transposable elements. *Theoretical Population Biology*, **70**: 364–375.

Andrake M.D. and Skalka A.M. 1996. Retroviral integrase, putting the pieces together. *Journal of Biological Chemistry*, **271**:19633–1966.

Arkhipova I. and Meselson M. 2000. Transposable elements in sexual and ancient
asexual taxa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**: 14473–14477.

Buckler E. S., Gaut B. S. and McMullen M. D. 2006. Molecular and functional diversity of maize. *Current Opinion in Plant Biology*, **9**: 172-176.

Capy P. 1998. Evolutionary biology. A plastic genome. *Nature*, **396**: 522–523.

Capy P., Vitalis R., Langin T., Higuet D., and Bazin C. 1996. Relationships between transposable elements based upon the integrase-transposase domains: is there a common ancestor? *Jounal of Molecular evolution*, **42**: 359–368.

Cooper M.D. and Alder M.N. 2006. The evolution of adaptive immune systems. *Cell*, **124**: 815–822.

Dawson A. E., Hartswood T. P., and Finnegan D. 1997. A LINE-like transposable element in Drosophila, the I factor, encodes a protein with properties similar to those of retroviral nucleocapsids. *EMBO Journal*, **16**: 4448–4455.

Doolittle W.F. and Sapienza C. 1980. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature*, **284**: 601–603.

Feschotte C. and Pritham E. J. 2007. DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes. *Annual Review of Genetics*, **41**: 331–368.

Feschotte C. and Wessler S. R. 2001. Treasures in the attic: rolling circle transposons discovered in eukaryotic genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**: 8923–8924.

Garcia-Fernandez J., Marfany G., Baguna J. and Salo E. 1993. Infiltration of mariner elements. *Nature*, **8**: 109–110.

Garcia-Fernandez J., Bayascas-Ramirez J. R., Marfany G., Munoz-Marmol A. M., Casali A., Baguna J. and Salo E. 1995. High copy number of highly similar mariner-like transposons in planarian (Platyhelminthe): evidence for a trans-phyla horizontal transfer. *Molecular Biology and Evolution*, **12**: 421–431.

Fried B. and Rosa-Brunet L.C. 1991. Exposure of Dugesia tigrina (Turbellaria) to cercariae of Echinostoma trivolvis and Echinostoma caproni (Trematoda). *Journal of Parasitology*, **77**: 113–116.

Galaktionov N. K., O. I. Podgornaya and Fedorov A.V. 2009 (in press). Characterization of mariner transposable element from the genome of *Himasthla elongata*. *Cell and Tissue Biology*, **3**.

Gogarten J.P., Doolittle W.F. and Lawrence J.G. 2002. Prokaryotic evolution in light of gene transfer. *Molecular Biology and Evolution*, **19**: 2226–2238.

Haig D. 2004. The (dual) origin of epigenetics. Cold Spring Harb. Symp. *Quantitative Biology*, **69**: 67–70.

Harris J. W., Strong D. D., Amoui M., Baylink D. J. and Lau K. H. 2002. Construction of a Tc1-like transposon Sleeping Beauty-based gene transfer plasmid vector for generation of stable transgenic mammalian cell clones. *Analytical Biochemistry*, **310**: 15–26.

Hartl D.L. 1997. Mariner sails into Leishmania. *Science*, **276**: 1659–1660.

Hickey D.A. 1982. Selfish DNA: a sexually-transmitted nuclear parasite. *Genetics*, **101**: 519–531.

Holligan D., Zhang X., Jiang N., Pritham E.J., and Wessler S.R. 2006. The transposable element landscape of the model legume Lotus japonicus. *Genetics*, **174**: 2215–2228.

Ivics Z., Hackett P. B., Plasterk R. H. and Izsvak Z. 1997. Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells. *Cell*, **91**: 501–510.

Kapitonov V.V. and Jurka J. 2008. A universal classification of eukaryotic transposable elements implemented in Repbase. *Nature Reviews Genetics*, **9**: 411–412.

Keng V.W., Yae K., Hayakawa T., Mizuno S., Uno Y., Yusa K., Kokubu C., Kinoshita T., Akagi K., Jenkins N.A., Copeland N.G., Horie K. and Takeda J. 2005. Region-specific saturation germline mutagenesis in mice using the Sleeping Beauty transposon system. *Nature Methods*, **2**: 763–769.

Koga A., Iida A., Hori H., Shimada A. and Shima A. 2006. Vertebrate DNA transposon as a natural mutator: the medaka fish Tol2 element contributes to genetic variation without recognizable traces. *Molecular Biology and Evolution*, **23**: 1414–1419.

Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C. et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, **409**: 860–921.

Lawrence J. G. and Hartl D. L. 1992. Inference of horizontal genetic transfer from molecular data: an approach using the bootstrap. *Genetics*, **131**:753–760.

Leaver M. J. 2001. A family of Tc1-like transposons from the genomes of fishes and frogs: evidence for horizontal transmission. *Gene*, **271**: 203–214.

Lerat E., Brunet F., Bazin C. and Capy P. 2000. Is the evolution of transposable elements modular? *Genetica*, **107:** 15–25.

Liu D., Bischerour J., Siddique A., Buisine N., Bigot Y. and Chalmers R. 2007. The human SETMAR protein preserves most of the activities of the ancestral Hsmar1 transposase. *Molecular and Cellular Biology*, **27**: 1125–1132.

Lohe A.R., Moriyama E.N., Lidholm D.A. and Hartl D.L. 1995. Horizontal transmission, vertical inactivation, and stochastic loss of mariner-like transposable elements. *Molecular Biology and Evolution*, **12**: 62–72.

Maruyama K. and Hartl D. L. 1991. Evidence for interspecific transfer of the transposable element mariner between Drosophila and Zaprionus. *Journal of Molecular Evolution*, **33**: 514–524.

Manuelidis L. 1990. A view of interphase chromosomes. *Science*, **250**:1533–1540.

McClintock B. 1951. Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **16**: 13–47.

McClintock B. 1956. Controlling elements and the gene. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **21**: 197–216.

Miskey C., Izsvák Z., Kawakami K. and Ivics Z. 2005. DNA transposons in vertebrate functional genomics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **62**: 629-641.

Nakashima K., Yamada L., Satou Y., Azuma J-I. and Satoh N. 2004. The evolutionary origin of animal cellulose synthase. *Development Genes and Evolution*, **214**: 81–88.

Pritham E.J. and Feschotte C. 2006. Mobile DNA: genomes under the influence. *Genome Biology*, **7**: 320.

Robertson H.M. 1993. The mariner transposable element is widespread in insects. *Nature*, **362**: 241–245.

Robertson H.M. and MacLeod E.G. 1993. Five major subfamilies of mariner transposable elements in insects, including the Mediterranean fruit fly, and related arthropods. *Insect Molecular Biology*, **2**: 125–139.

Robertson H.M. and Lampe D.J. 1995. Recent horizontal transfer of a mariner transposable element among and between Diptera and Neuroptera. *Molecular Biology and Evolution*, **12**: 850–862.

Robertson H.M. 1997. Multiple Mariner transposons in flatworms and hydras are related to those of insects. *Journal of Heredity*, **88**: 195–201.

Robertson H.M. and Martos R. 1997. Molecular evolution of the second ancient human mariner transposon, Hsmar2, illustrates patterns of neutral evolution in the human genome lineage. *Gene*, **205**: 219–228.

Robertson H. M. and Zumpano K. L. 1997. Molecular evolution of an ancient mariner transposon, Hsmar1, in the human genome. *Gene*, **205**: 203–217.

Sedensky M. M., Hudson S. J., Everson B. and Morgan P. G. 1994. Identification of a mariner-like repetitive sequence in C. elegans. *Nucleic Acids Research*, **22**: 1719–1723.

Sijen T. and Plasterk R. H. 2003. Transposon silencing in the Caenorhabditis elegans germ line by natural RNAi. *Nature*, **426**: 310–314.

Slotkin R. K. and Martienssen R. 2007. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nature Reviews Genetics*, **8**: 272–285.

Yoshiyama M., Tu Z., Kainoh Y., Honda H., Shono T. and Kimura K. 2001. Possible horizontal transfer of a transposable element from host to parasitoid. *Molecular Biology and Evolution*, **18**: 1952–1958.

Представлена 12 февраля 2009; принята 1 июля 2009.